

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/74494 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A23C 3/03, 9/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04880

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Mai 2000 (29.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 25 497.4 4. Juni 1999 (04.06.1999) DE
199 29 130.6 25. Juni 1999 (25.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT
TÜBINGEN UNIVERSITÄTSKLINIKUM [DE/DE];
Geissweg 3, D-72076 Tübingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAHN, Gerhard
[DE/DE]; Robert-Koch-Weg 5, D-72108 Rottenburg
(DE). SPEER, Christian, P. [DE/DE]; Neckarhalde
37, D-72070 Tübingen (DE). MASCHMANN, Jens
[DE/DE]; Reutlinger Strasse 612, D-72127 Kusterdin-
gen-Jettenburg (DE). HAMPRECHT, Klaus [DE/DE];
Hornschuchstrasse 9, D-72074 Tübingen (DE). LAUF,
Klaus [DE/DE]; Eugenstrasse 40, D-72072 Tübingen
(DE).

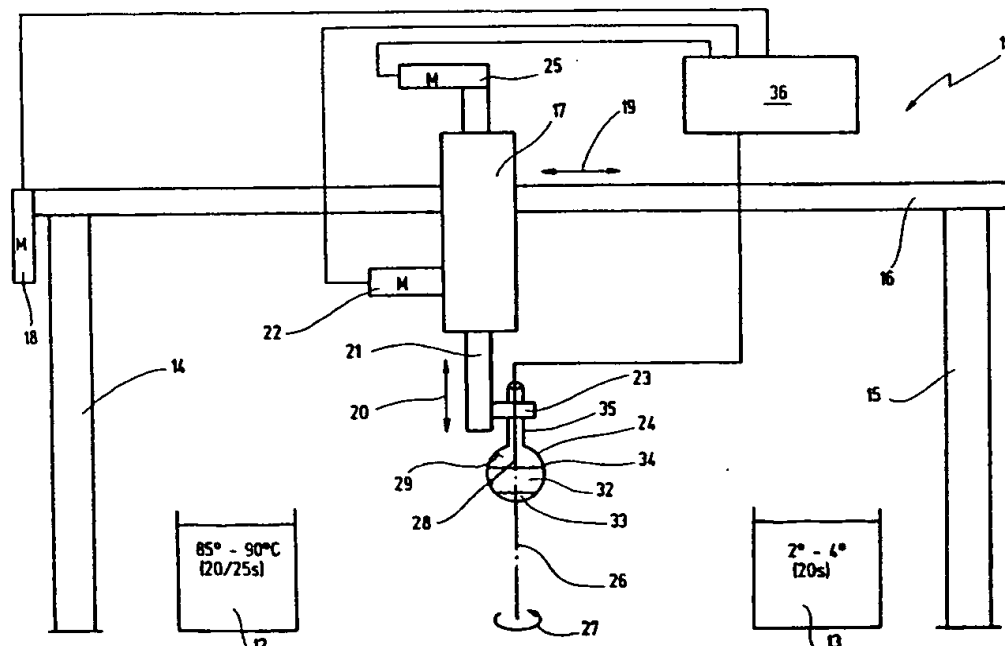
(74) Anwalt: OTTEN, Hajo; Witte, Weller & Partner, Postfach
105462, D-70047 Stuttgart (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR TREATING MILK, ESPECIALLY BREAST MILK

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BEHANDLUNG VON MILCH, INSBESONDERE VON MUT-
TERMILCH



(57) Abstract: According to the inventive method for treating milk, especially breast milk, the milk is momentarily heated in a container (24). The container (24) is set in motion, at least while the milk is being heated, in such a way that a milk film (32) forms on the inner wall (29). The invention also relates to a device (10) for carrying out the method.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 00/74494 A3



NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
 TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

5. April 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Bei einem Verfahren zur Behandlung von Milch, insbesondere von Muttermilch, wird die Milch in einem Behälter (24) kurzzeitig erhitzt. Zumindest während des Erhitzens wird der Behälter (24) derart in Bewegung gesetzt, dass sich an seiner Innenwand (29) ein Milchfilm (32) ausbildet. Eine Vorrichtung (10) zur Durchführung des Verfahrens ist ebenfalls beschrieben.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 03 January 2001 (03.01.01)	
International application No. PCT/EP00/04880	Applicant's or agent's file reference 5402P174WO HO/pd
International filing date (day/month/year) 29 May 2000 (29.05.00)	Priority date (day/month/year) 04 June 1999 (04.06.99)
Applicant JAHN, Gerhard et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
30 November 2000 (30.11.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Olivia TEFY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCI/EP 00/04880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A23C3/03 A23C9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, FSTA, BIOSIS, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 500 948 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 3 September 1982 (1982-09-03) page 7, line 2 - line 7; claims 1-8; figure 1	1,3, 15-17
X	GB 634 434 A (ECREMEUSES MELOTTE) claims 1,5; figures 1,2	1,17,19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199406 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1994-046406 XP002152882 & RU 2 000 058 C (KVASENKOV O I), 7 September 1993 (1993-09-07) abstract --- -/--	1,3,17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 November 2000

Date of mailing of the international search report

30/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Desmedt, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Form of Application No
PCT/EP 00/04880

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2500948	A	03-09-1982	NONE
GB 634434	A		NONE
RU 2000058	C	07-09-1993	NONE
DE 480452	C		NONE
GB 655198	A		NONE

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An

WITTE, WELLER & PARTNER
z.H. Otten, Hajo
Postfach 105462
D-70047 Stuttgart
GERMANY

Patentanwälte

30. Nov. 2000

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

30.01.2001 notiert: pd

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

30/11/2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

5402P174W0 HO/pd ✓

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04880 ✓

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

29/05/2000 ✓

Anmelder

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN ... ✓

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ **Hinsichtlich des Widerspruchs** gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{bis} bzw. 90^{ter} vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Emmanuel Cherqui

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen. Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunumerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5402P174W0 H0/pd	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/04880	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/05/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/06/1999
Anmelder EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN ...		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Zeile 1: nach "Milch" ist ", isbesondere von Muttermilch," einzufügen;

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A23C3/03 A23C9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A23C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, FSTA, BIOSIS, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 500 948 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 3. September 1982 (1982-09-03) Seite 7, Zeile 2 - Zeile 7; Ansprüche 1-8; Abbildung 1 ---	1, 3, 15-17
X	GB 634 434 A (ECREMEUSES MELOTTE) Ansprüche 1,5; Abbildungen 1,2 ---	1, 17, 19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199406 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1994-046406 XP002152882 & RU 2 000 058 C (KVASENKOV O I), 7. September 1993 (1993-09-07) Zusammenfassung --- -/--	1, 3, 17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. November 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Desmedt, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 480 452 C (R. RAFN) 11. Juli 1929 (1929-07-11) Anspruch 1; Abbildung ----	17
X A	GB 655 198 A (ALLIED LABORATORIES) Seite 2; Anspruch 1; Beispiel VII ----	17 1,3
A	DHAR J ET AL: "Pasteurization efficiency of a HTST system for human milk." JOURNAL OF FOOD SCIENCE, Bd. 61, Nr. 3, 1996, Seiten 569-572, 595, XP002152880 ISSN: 0022-1147 Seite 569, Spalte 2 ----	1,2,4
A	DATABASE FSTA 'Online! INTERNATIONAL FOOD INFORMATION SERVICE (IFIS), FRANKFURT/MAIN, DE; FORSUM E ET AL: "Protein evaluation in growing rats of breast milk and breast milk substitutes with special reference to the content of non-protein nitrogen." Database accession no. 80-4-01-p0169 XP002152881 Zusammenfassung & JOURNAL OF NUTRITION 1979 INST. OF NUTR., UNIV. OF UPPSALA, BOX 551, S-751 22, UPPSALA, SWEDEN, Bd. 109, Nr. 2, Seiten 185-192, -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04880

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2500948	A	03-09-1982	NONE	
GB 634434	A		NONE	
RU 2000058	C	07-09-1993	NONE	
DE 480452	C		NONE	
GB 655198	A		NONE	

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

9

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 5402P174WO HO/pd	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/04880	International filing date (day/month/year) 29 May 2000 (29.05.00)	Priority date (day/month/year) 04 June 1999 (04.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A23C 3/03		
Applicant EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN UNIVERSITÄTSKLINIKUM		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 30 November 2000 (30.11.00)	Date of completion of this report 20 August 2001 (20.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/04880

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-27, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-24, filed with the letter of 27 June 2001 (27.06.2001),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/4 - 4/4, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-24	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: FR-A-2 500 948

D2: GB-A-634 434

D3: DATABASE WPI Derwent AN-1994-046406(06) &
RU-A-2 000 058

D4: DE-A-480 452

D5: GB-A-655 198

D6: Journal of Food Science, Vol. 61, No. 3, 1996,
pp. 569-572 and 595D7: DATABASE FSTA AN-80-4-01-p0169 & Journal of
Nutrition, 1979, Vol. 109, No. 2, pp. 185-192.

2. The present application does not meet the criteria stipulated in PCT Article 33(3), since the subject matter of Claims 1-24 is not inventive in relation to the prior art as defined in the Regulations (PCT Rule 65.1 and 65.2).

The present independent Claim 1 relates to a method for treating milk in a container which is set in motion during the heating procedure so that a film of milk forms on the inner wall, the milk being heated for a maximum of approximately 20 seconds to

a temperature of greater than approximately 65°C.

The device for treating milk in a container essentially comprises a heat source for heating the milk and a device for setting the container in motion for a specific amount of time; an additional heat source is also provided for cooling the milk.

Treating a film of milk in a moving container is known *per se* from the prior art, for example documents D1, D5, D2 and D3 cited above. The method now claimed, however, has a definite treatment duration and temperature, which cannot be taken from the aforementioned documents. Nevertheless, a person skilled in the art would also be familiar with D7 (see the abstract), which indicates that treatment of, for example, breast milk at the claimed temperature conditions for a maximum of approximately 20 seconds would be advantageous as regards the maintaining of quality. Since additional prior art, such as that cited in the present description (see, for example, page 4, line 9 to page 17), suggests similar heat treatment for destroying infectious components, the presently defined method does not involve an inventive step in relation to the problem of interest.

Regarding the obviousness of the claimed device (Claim 16), reference is made to D2, which describes a heat source for heating the milk (hot water) and a device for moving the milk; the milk is also exposed to the heat source for a specific period of time and an additional heat source (cold water) is likewise provided for cooling the milk.

Dependent Claims 2-15 and 17-24 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, could meet the PCT novelty or inventive step requirements.

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents D1-D7, nor the relevant prior art disclosed therein.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

Otten, Hajo
WITTE, WELLER & PARTNER
Postfach 105462
70047 Stuttgart
ALLEMAGNE

WITTE, WELLER & PARTNER
Patentanwälte

21. Aug. 2001

Frist:

notiert:

Absendedatum

(Tag/Monat/Jahr)

20.08.2001

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
5402P174WO HO/pd ✓

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/04880 ✓

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
29/05/2000 ✓

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
04/06/1999 ✓

Anmelder

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN ... ✓

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Götz, K

Tel. +49 89 2399-7381



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 22 AUG 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5402P174WO HO/pd	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04880	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 04/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A23C3/03		
Anmelder EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN ...		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 30/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.08.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Rauter, A Tel. Nr. +49 89 2399 8645 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-27 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-24 eingegangen am 05/07/2001 mit Schreiben vom 27/06/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04880

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1 - 24
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1 - 24
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1 - 24
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

PUNKT V.

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: FR-A-2 500 948

D2: GB-A-634 434

D3: DATABASE WPI Derwent AN-1994-046406(06) & RU-A-2 000 058

D4: DE-A-480 452

D5: GB-A-655 198

D6: Journal of Food Science, vol. 61, no. 3, 1996, pp. 569-572 and 595

D7: DATABASE FSTA AN-80-4-01-p0169 & Journal of Nutrition, 1979, vol. 109,
no. 2, pp. 185-192

2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die in Artikel 33(3) PCT genannten Kriterien nicht, weil der Gegenstand der Ansprüche 1 - 24 im Hinblick auf den in der Ausführungsverordnung umschriebenen Stand der Technik (Regel 65.1 und 65.2 PCT) nicht erfinderisch ist.

Der vorliegende unabhängige Anspruch 1 bezieht sich auf ein Verfahren zur Behandlung von Milch in einem Behälter, wobei der Behälter während des Erhitzens in Bewegung gesetzt wird, so daß sich an der Innenwand ein Milchfilm ausbildet und die Milch wird höchstens ca. 20 s auf oberhalb von ca. 65°C erhitzt.

Die Vorrichtung zur Behandlung von Milch in einem Behälter umfaßt im wesentlichen eine Wärmequelle zum Aufheizen der Milch sowie eine Vorrichtung um den Behälter für eine bestimmte Zeit in Bewegung zu versetzen; eine weitere Wärmequelle zum Abkühlen der Milch ist ebenfalls vorgesehen.

Auf Grund des Standes der Technik ist eine Milchfilmbehandlung in bewegten Behältern an sich bekannt, wie man auch eg aus oben zitierten Dokumenten D1, D5 sowie D2 und D3 entnehmen kann. Das vorliegend beanspruchte Verfahren weist allerdings eine definierte Behandlungsdauer bzw -temperatur auf, welch den Dokumenten nicht zu entnehmen ist. Der Fachmann kennt aber auch D7 (siehe die Zusammenfassung) und erhält daraus den Hinweis, daß eine Behandlung von eg Muttermilch zu den beanspruchten Temperaturbedingungen

für höchsten ca. 20 s vorteilhaft hinsichtlich Erhaltung der Qualität anzuwenden ist. Da auch weiterer Stand der Technik, wie er in der vorliegenden Beschreibung aufgeführt wird (vgl eg Seite 4, Zeile 9 - Seite 17), eine gleiche Temperaturbehandlung zur Beseitigung von infektiösen Bestandteilen nahelegt, weist das vorliegend definierte Verfahren i.H. auf die zu lösende Aufgabe eine erfinderische Tätigkeit nicht mehr auf.

Hinsichtlich des Naheliegens der beanspruchten Vorrichtung (Anspruch 16) wird auf eg D2 verwiesen, wo eine Wärmequelle zum Aufheizen der Milch (heißes Wasser) und eine Vorrichtung zum Bewegen der Milch beschrieben wird; die Milch wird auch für eine bestimmte Zeitspanne der Wärmequelle ausgesetzt und eine weitere Wärmequelle (kaltes Wasser) zum Abkühlen der Milch ist gleichfalls vorgesehen.

Die abhängigen Ansprüche 2 - 15 und 17 - 24 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen könnten.

PUNKT VII.

1. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 - D7 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

PCT/EP00/04880

27. Juni 2001

Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Universitätsklinikum

5402P174WO HO/MF-sp

Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung von Milch, insbesondere von Muttermilch (32), bei dem die Milch in einem Behälter kurzzeitig erhitzt wird,

dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter zumindest während des Erhitzens derart in Bewegung gesetzt wird, daß sich an seiner Innenwand (29) ein Milchfilm (32) ausbildet, und daß die Milch für höchstens ca. 20 Sekunden auf oberhalb von mindestens ca. 65 °C erhitzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter zumindest während des Erhitzens in Rotation versetzt wird mit einer Drehzahl oberhalb von ca. 150 U/min, vorzugsweise oberhalb von ca. 250 U/min, weiter vorzugsweise von ca. 300 U/min.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter/die Milch zum Aufheizen für eine erste Zeitspanne einer auf eine erste Temperatur eingestellten ersten Wärmequelle, dann für eine zweite Zeitspanne einer auf einer zweiten Temperatur befindlichen zweiten Wärmequelle und schließlich zum Abkühlen für eine dritte Zeitspanne einer auf eine dritte Temperatur eingestellten dritten Wärmequelle ausgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und/oder dritte Wärmequelle ein Wasserbad (12, 13) aufweisen, in das der bewegte Behälter eingetaucht wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Wärmequelle eine Heißluftquelle und/oder die dritte Wärmequelle eine Kaltluftquelle ist, in deren jeweiligen Luftstrahl (59) der bewegte Behälter eingetaucht wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der jeweilige Luftstrahl (59) in eine Kammer (57) mit einer Öffnung (61) zum Eintauchen des bewegten Behälters geleitet wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Wärmequelle die Umgebungsluft ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Temperatur größer als 80 °C ist, vorzugsweise ca. 85-90 °C beträgt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Temperatur kleiner als 10 °C ist, vorzugsweise ca. 2-4 °C beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Zeitspanne größer als 15 Sekunden ist, vorzugsweise ca. 20-25 Sekunden beträgt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Zeitspanne kleiner als 15 Sekunden ist, vorzugsweise ca. 5-10 Sekunden beträgt.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Zeitspanne größer als 10 Sekunden ist, vorzugsweise ca. 20 Sekunden beträgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter ein Glaskolben (24), vorzugsweise ein Glasrundkolben ist.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter ein Volumen aufweist, das mindestens ca. zehnmal größer ist als das Volumen der Milch.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Milch bezüglich ihrer Temperatur überwacht wird.
16. Vorrichtung zur Behandlung von Milch, vorzugsweise von Muttermilch (32), in der die Milch in einem Behälter kurzzeitig erhitzt wird,

gekennzeichnet durch zumindest eine Wärmequelle zum Aufheizen der Milch und eine Vorrichtung, um den Behälter in Bewegung zu versetzen und den sich bewegenden, vorzugsweise rotierenden Behälter der Wärmequelle für eine bestimmte Zeitspanne auszusetzen, und durch eine weitere Wärmequelle zum Abkühlen der Milch.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der beiden Wärmequellen ein Wasserbad (12, 13) ist, in das der sich bewegende, vorzugsweise rotierende Behälter durch die Vorrichtung wahlweise eintauchbar ist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der beiden Wärmequellen ein Luftbad (56) ist, in dessen Luftstrahl (59) der sich bewegende, vorzugsweise rotierende Behälter durch die Vorrichtung wahlweise eintauchbar ist.
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Luftbad (56) eine Kammer (57) umfaßt, in die der Luftstrahl (59) eingeleitet wird, und die eine Öffnung (61) zum Eintauchen des Behälters aufweist.
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, gekennzeichnet durch einen in die Milch ragenden Temperaturfühler (28).
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 20, gekennzeichnet durch eine horizontal und vertikal verfahrbare Aufnahme (23, 48) für den Behälter, die einen rotierenden Antrieb (25) für den Behälter aufweist.
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme (48) eine Rasthalterung (52, 53, 54) für den Behälter, vorzugsweise für einen Kolbenhals eines Glaskolbens (42) aufweist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 20 und 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Temperaturfühler (28) nicht mitrotierend in der Aufnahme (48) befestigt ist.
24. Vorrichtung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Temperaturfühler (28) federnd an der Aufnahme (48) befestigt ist.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/74494 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A23C

(72) Erfinder; und

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04880

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAHN, Gerhard [DE/DE]; Robert-Koch-Weg 5, D-72108 Rottenburg (DE). SPEER, Christian, P. [DE/DE]; Neckarhalde 37, D-72070 Tübingen (DE). MASCHMANN, Jens [DE/DE]; Reutlinger Strasse 612, D-72127 Kusterdingen-Jettenburg (DE). HAMPRECHT, Klaus [DE/DE]; Hornschuchstrasse 9, D-72074 Tübingen (DE). LAUF, Klaus [DE/DE]; Eugenstrasse 40, D-72072 Tübingen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Mai 2000 (29.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 25 497.4 4. Juni 1999 (04.06.1999) DE
199 29 130.6 25. Juni 1999 (25.06.1999) DE

(74) Anwalt: OTTEN, Hajo; Witte, Weller & Partner, Postfach 105462, D-70047 Stuttgart (DE).

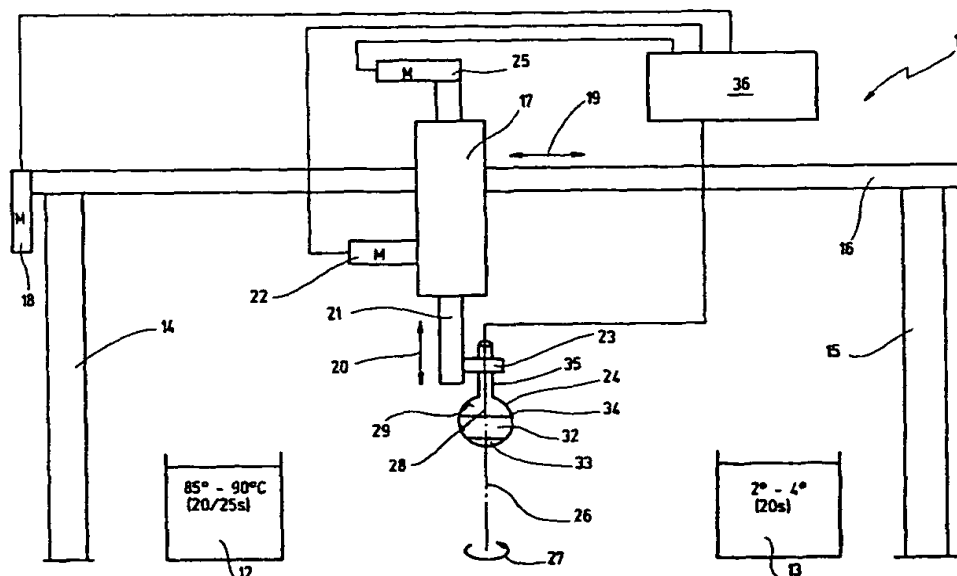
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN UNIVERSITÄTSKLINIKUM [DE/DE]; Geissweg 3, D-72076 Tübingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR TREATING MILK, ESPECIALLY BREAST MILK

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BEHANDLUNG VON MILCH, INSBESONDERE VON MUTTERMILCH



(57) Abstract: According to the inventive method for treating milk, the milk is momentarily heated in a container (24). The container (24) is set in motion, at least while the milk is being heated, in such a way that a milk film (32) forms on the inner wall (29). The invention also relates to a device (10) for carrying out the method.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 00/74494 A2



NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Bei einem Verfahren zur Behandlung von Milch wird die Milch in einem Behälter (24) kurzzeitig erhitzt. Zumindest während des Erhitzens wird der Behälter (24) derart in Bewegung gesetzt, dass sich an seiner Innenwand (29) ein Milchfilm (32) ausbildet. Eine Vorrichtung (10) zur Durchführung des Verfahrens ist ebenfalls beschrieben.

Verfahren und Vorrichtung zur Behandlung von Milch,
insbesondere von Muttermilch

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung von Milch, insbesondere von Muttermilch, bei dem die Milch in einem Behälter kurzzeitig erhitzt wird.

Die Erfindung betrifft ferner eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

Derartige Verfahren und Vorrichtungen sind allgemein aus dem Stand der Technik bekannt. Sie dienen dazu, zur Lagerung oder

späteren Verwendung bestimmte Milch oder Muttermilch haltbar zu machen und/oder infektiöse Mikroorganismen aus der Milch zu entfernen. Derartige Verfahren sind z.B. unter dem Begriff Pasteurisierung bekannt.

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, daß die Ernährung mit Muttermilch für einen Säugling nicht nur Vorteile bezüglich der Ernährung selbst, sondern auch immunologische Vorteile bietet, denn die Muttermilch enthält neben Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten unter anderem die Inhibine Lysozym, Laktoferrin, Neuraminsäure und spezifische Immunglobuline, vor allem sIgA. Aus diesem Grund sind gestillte Kinder gegenüber Infektionen und Allergenen in geringerem Maße anfällig als nicht gestillte Kinder.

Gerade für Frühgeborene hat daher die Ernährung mit Muttermilch so große Vorteile, daß unter anderem aus diesem Grund in den 80er Jahren Milchbanken eingerichtet wurden, in denen Muttermilch aufbereitet und für eine spätere Verwendung gelagert wurde. Die Milch verschiedener Spenderinnen wurde dazu gepoolt und dann einer Hitzeinaktivierung bzw. einer Kryoinaktivierung unterzogen. Aus Sicherheitsgründen ist das System der Milchbanken heute weitgehend wieder aufgegeben worden, da zur Vermeidung von Infektionen eine eindeutige Zuordnung zwischen dem Säugling und der Muttermilch der eigenen Mutter unabdingbar ist. Auf diese Weise soll eine unkontrollierte Übertragung von Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis etc. vermieden werden.

Für die Ernährung von Frühgeborenen bedeutet dies nun jedoch, daß die Muttermilch der eigenen Mutter abgepumpt, aufbereitet und im Krankenhaus und/oder zuhause zwischengelagert werden

muß, denn aufgrund der Unreife und der geringen Nahrungsaufnahmekapazität und der damit verbundenen häufigen Fütterung können diese Frühgeborenen nicht gestillt werden. Hinzu kommt, daß Frühgeborene häufig drei bis vier Monate in der Klinik verbleiben, während die Mütter schon kurze Zeit nach der Geburt entlassen werden, so daß im Krankenhaus entsprechende Vorräte an Muttermilch vorhanden sein müssen, um eine kontinuierliche Ernährung der Frühgeborenen sicherzustellen. Technisch bedeutet dies, daß auch kleine Volumina von z.B. 20 ml aufbereitet und individuell gelagert werden müssen.

Während durch Verzicht auf Stillen die vertikale Transmission von HIV, Hepatitis und weiteren Infektionskrankheiten beherrschbar geworden ist, gilt dies nicht für Infektionen mit dem Zytomegalie-Virus (im folgenden: CMV), die gegenwärtig zur häufigsten Pränatalinfektion zählt. Bei ca. 10 - 20 % aller Neugeborenen kommt es darüber hinaus zu einer perinatalen Infektion durch Muttermilch. Der Krankheitsverlauf kann sehr schwer und insbesondere bei Frühgeborenen letal sein.

Vochem et al., Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk, *Pediatr Infect Dis J*, 1998, Band 17, Seiten 53-58, berichten in diesem Zusammenhang über eine klinische Studie, in der das Risiko der Übertragung von CMV durch Muttermilch auf Kinder mit einem Geburtsgewicht unterhalb 1500 g oder einem Schwangerschaftsalter von weniger als 32 Wochen untersucht wurde. Ca. 50 % der Mütter waren CMV-seropositiv, wobei 85 % dieser seropositiven Mütter CMV über die Muttermilch absonderten, wie durch eine Untersuchung der zellfreien Molke nachgewiesen werden konnte. Im Laufe der Stu-

die infizierte sich mehr als die Hälfte der von CMV-seropositiven Müttern gestillten Frühgeborenen mit CMV.

Aufgrund der Tatsache, daß die Autoren infizierte Muttermilch als einzige Quelle für die Übertragung von CMV identifizieren konnten, schlagen sie vor, CMV in abgepumpter Muttermilch zu inaktivieren, um die Übertragung zu verhindern und eine frühe und damit häufige symptomatische Infektion bei Frühgeborenen zu vermeiden.

Neben den klassischen Methoden der Holder-Pasteurisierung und der Kryoinaktivierung schlagen die Autoren vor, infizierte Muttermilch kurzzeitig für zehn Sekunden auf 72°C zu erhitzen, ohne jedoch das von ihnen angewandte Verfahren genau zu beschreiben. Sie berichten, daß sie nach einer derartigen Kurzzeiterhitzung keine Spuren von infektiösen Viren mehr nachweisen konnten.

In einer frühen Studie beschreiben Goldblum et al., Rapid high-temperature treatment of human milk, The Journal of Pediatrics, 1984, Band 104, Seiten 380-385, eine Kurzzeit-Pasteurisierung von Muttermilch, durch die die Zahl von Bakterien und CMV stark reduziert wurde, ohne viele der für die Immunologie und Ernährung wichtigen Inhaltsstoffe zu zerstören. Gemäß dem bekannten Verfahren wird Milch von mehreren Spenderinnen gepoolt (1,2 bis 2 l) und mittels eines Plattenwärmetauschers aufgeheizt. Da der Wärmetauscher für die Behandlung großer Volumina von Kuhmilch ausgelegt war, wurde die gepoolte Humanmilch in einen kontinuierlichen Strom von sterilem destilliertem Wasser injiziert und für fünf Sekunden auf 72°C erhitzt, wobei die gewünschte Temperatur in weniger als drei Sekunden erreicht wurde. Anschließend

wurden die Proben innerhalb von drei Sekunden auf 2°C abgekühlt.

Wegen der Verwendung eines in der Milchindustrie üblichen Gerätes mit dem erforderlichen hohen Probenvolumen wird das bekannte Verfahren den eingangs erwähnten modernen Anforderungen nach der Behandlung kleiner Probenvolumina nicht gerecht.

In einer weiteren frühen Arbeit berichten Dworsky et al., Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage, The Journal of Pediatrics, 1982, Band 101, Seiten 440-443, daß eine Holder-Pasteurisierung, also eine Erhitzung der Milch für 30 Minuten auf 62°C zu einer vollständigen Eliminierung von CMV in CMV-seropositiver Milch führt. Sie erwähnen jedoch, daß diese Behandlung nicht ideal ist, wenn die immunologischen Eigenschaften der Milch erhalten werden sollen. Die daher untersuchte Pasteurisierung mit einer niedrigeren Temperatur, nämlich 56°C, zeigte jedoch keine zufriedenstellende Eliminierung von CMV aus infizierter Milch.

Ebenfalls nicht zufriedenstellende Ergebnisse erzielten die Autoren mit einer Kryoinaktivierung, bei der die Proben über Nacht bei -20°C gelagert wurden.

Vor diesem Hintergrund ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, das eingangs erwähnte Verfahren sowie die eingangs erwähnte Vorrichtung dahingehend weiterzubilden, daß die Milch auf einfach und schnell durchzuführende Weise auch in kleinen Mengen derart behandelt werden kann, daß infektiöse Mikroorganismen, insbesondere CMV, zuverlässig inaktiviert werden, wobei

die erwünschten Inhaltsstoffe vorzugsweise größtenteils erhalten bleiben.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe bei dem eingangs erwähnten Verfahren dadurch gelöst, daß der Behälter zumindest während des Erhitzens derart in Bewegung gesetzt wird, daß sich an seiner Innenwand ein Milchfilm ausbildet.

Bei der eingangs erwähnten Vorrichtung wird diese Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß zumindest eine Wärmequelle zum Aufheizen der Milch sowie eine Vorrichtung vorgesehen sind, um den Behälter in Bewegung, vorzugsweise in Rotation zu versetzen und den sich bewegenden Behälter der Wärmequelle für eine bestimmte Zeitspanne auszusetzen.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird auf diese Weise vollkommen gelöst.

Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung haben nämlich erkannt, daß durch die Bewegung des Behälters während der Hitzeeinwirkung die Entstehung von internen Temperaturgradienten verhindert wird, da das gesamte Milchvolumen gleichmäßig erhitzt wird. Dies bedeutet jedoch, daß keine Denaturierung von Inhaltsstoffen stattfindet und ein Großteil der immunologischen Eigenschaften der Milch erhalten bleibt. Andererseits konnten die Erfinder eine vollständige Inaktivierung von infektiösen Mikroorganismen, insbesondere von CMV sowie auch von z.B. *Staphylococcus aureus* feststellen. Auch ein Einsatz im Veterinärbereich z.B. in zoologischen Gärten und bei seltenen Säugetieren ist möglich.

Das neue Verfahren sowie die neue Vorrichtung sind darüber hinaus besonders für sehr kleine Milchmengen geeignet, denn eine lokale Überhitzung der Milch wird durch die Bewegung des Behälters verhindert.

Dabei ist es bevorzugt, wenn die Milch für höchstens ca. 20 Sekunden auf oberhalb von mindestens ca. 65°C erhitzt wird, wobei der Behälter zumindest während des Erhitzens vorzugsweise in Rotation versetzt wird mit einer Drehzahl oberhalb von ca. 150 U/min, vorzugsweise oberhalb von ca. 250 U/min, weiter vorzugsweise von ca. 300 U/min.

Die Erfinder haben festgestellt, daß derartige Rotationsgeschwindigkeiten zur Ausbildung eines sehr gleichmäßigen Milchfilmes an der Innenseite des Behälters führen, wobei die eingesetzten Temperaturen und Zeiten für eine garantierte Eliminierung selbst hoher Virusdosen in kleinen individuellen Milchmengen sorgen.

Zwar wäre es auch möglich, die Milch in dem Behälter durch Rühren selbst in Bewegung zu versetzen, die mechanische Agitation der Milch könnte jedoch zu einer Zerstörung der Milchzellenstruktur führen, was bei einer Bewegung, vorzugsweise Rotation des Behälters, so nicht der Fall ist.

Allgemein ist es bevorzugt, wenn der Behälter/die Muttermilch zum Aufheizen für eine erste Zeitspanne einer auf eine erste Temperatur eingestellten ersten Wärmequelle, dann für eine zweite Zeitspanne einer auf einer zweiten Temperatur befindlichen zweiten Wärmequelle und schließlich zum Abkühlen für eine

dritte Zeitspanne einer auf eine dritte Temperatur eingestellten dritten Wärmequelle ausgesetzt wird.

Bei diesem Ausführungsbeispiel ist von Vorteil, daß sich die Aufheiz- und Abkühlgeschwindigkeit der Milch individuell so einstellen läßt, daß eine Denaturierung von Inhaltsstoffen durch sprungartige Temperaturänderungen vermieden wird. Auf optimale Weise ist so eine langsame Anwärmphase wählbar, die auch bei kleinen Milchmengen für eine schonende und gleichmäßige Aufheizung sorgt.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn die erste und/oder dritte Wärmequelle ein Wasserbad aufweisen, in das der bewegte Behälter eingetaucht wird.

Auch diese Maßnahme sorgt für eine gleichmäßige Temperatur in der behandelten Milch. Zwar wäre es auch denkbar, die Milch über Kühl-/Heizschlangen zu temperieren, insbesondere bei kleinen Milchmengen würde dies jedoch zu lokalen Temperaturgradienten und damit zu einer Denaturierung von Inhaltsstoffen führen. Darüber hinaus sind Kühl-/Heizschlangen schwer zu sterilisieren, wobei dieses Problem bei den nur außen mit den Behältern in Kontakt gelangenden Wasserbädern nicht auftritt.

Andererseits ist es bevorzugt, wenn die erste Wärmequelle eine Heißluftquelle und/oder die dritte Wärmequelle eine Kaltluftquelle ist, in deren jeweiligen Luftstrahl der bewegte Behälter eingetaucht wird, wobei vorzugsweise der jeweilige Luftstrahl in eine Kammer mit einer Öffnung zum Eintauchen des bewegten Behälters geleitet wird. Der Behälter wird so in ein Luftbad eingetaucht.

Auch auf diese Weise läßt sich eine gleichmäßige Temperatur in der behandelten Milch erzeugen. Im einfachsten Falle ist die Heißluftquelle eine Luftquelle, beispielsweise ein Gebläse, dessen Luftstrahl längs eines Heizwiderstandes geleitet wird. In ähnlichem Aufbau kann auch die Kaltluftquelle ein Gebläse umfassen, dessen Luftstrahl über z.B. ein Peltierelement geleitet wird, ein Halbleiterelement, das durch Beaufschlagung mit Strom an einer Seite tiefe Temperaturen erzeugt. Wenn statt der Wasserbäder Luftquellen verwendet werden, wird das Problem des tropfenden Wassers beseitigt, das der aus dem jeweiligen Wasserbad ausgehobene Behälter "mitschleppt". Dabei ist z.B. auch eine Variante denkbar, bei der die erste Wärmequelle durch eine Heißluftquelle und die dritte Wärmequelle durch ein gekühltes Wasserbad gebildet wird.

Weiter ist es bevorzugt, wenn die zweite Wärmequelle die Umgebungsluft ist.

Diese Maßnahme ist konstruktiv von Vorteil, denn auf ein drittes Wasserbad kann nach Erkenntnis der Erfinder verzichtet werden, so daß das neue Verfahren in einer Vorrichtung mit lediglich zwei Wasserbädern durchgeführt werden kann.

Dabei ist es bevorzugt, wenn die erste Temperatur größer als 80°C ist und vorzugsweise ca. 85-90°C beträgt, die zweite Temperatur kleiner als 10°C ist und vorzugsweise ca. 2-4°C beträgt, die erste Zeitspanne größer als 15 Sekunden ist und vorzugsweise ca. 20-25 Sekunden beträgt, die zweite Zeitspanne kleiner als 15 Sekunden und vorzugsweise ca. 5-10 Sekunden beträgt, sowie die dritte Zeitspanne größer als 10 Sekunden ist und vorzugsweise ca. 20 Sekunden beträgt.

Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung haben erkannt, daß bei diesen Temperaturen und Zeitspannen nicht nur die Eliminierung selbst sehr hoher Virusdosen in kleinen Milchmengen von 20 ml garantiert wird, sondern daß die weitgehende strukturelle Integrität der Milchzellen gewährleistet wird, was durch mikroskopische Prüfung mittels Vitalfärbung und LDH-Freisetzung in Molke nachgewiesen wurde. Ferner zeigt das neue Verfahren keine Reduktion des Gesamteiweisses und des Albumins in der Molke an. Zwar ist die Aktivität der Alkalischen Phosphatase und der Lipase temperatursensitiv, die Lipaseaktivität, der eine Schlüsselrolle bei der Fettresorption im Frühgeborenenintestinum zugeschrieben wird, ist bei dem neuen Verfahren jedoch um ca. den Faktor 3 größer als nach einer Holder-Pasteurisierung (30 Minuten, 62°C). Darüber hinaus wird die Konzentration der Vitamine B12 und Folsäure nicht reduziert, wobei ferner die Konzentration von sIgA nur geringfügig reduziert wird.

Insgesamt bedeutet dies, daß im Gegensatz zu den aus der Literatur bekannten Verfahren durch das neue Verfahren auch kleine Mengen an Milch auf sehr schnelle, aber dennoch schonende Weise zuverlässig so aufbereitet werden können, daß eine vollständige Inaktivierung insbesondere von CMV erfolgt, wichtige Inhaltsstoffe jedoch erhalten und größtenteils aktiv bleiben.

Dabei ist es dann noch bevorzugt, wenn der Behälter ein Glaskolben, vorzugsweise ein Glasrundkolben ist.

Hier ist von Vorteil, daß derartige Glaskolben leicht zu sterilisieren und preiswert sind, wobei ferner aufgrund der begrenzten Wärmeleitfähigkeit des Glases ein lokales Aufheizen der aufgenommenen Milch beim Eintauchen in das Heizbad verhindert

wird, was ebenfalls auf vorteilhafte Weise eine unerwünschte Denaturierung gerade bei kleinen Milchmengen vermeidet.

Weiter ist es noch bevorzugt, wenn der Behälter ein Volumen aufweist, das mindestens ca. zehnmal größer ist als das Volumen der Milch.

Hier ist von Vorteil, daß sich insbesondere in einem rotierenden Behälter bei derartigen Volumenverhältnissen ein gleichmäßiger, günstig verteilter Milchfilm ausbildet, der die beschriebene zuverlässige Inaktivierung unter Beibehaltung der Schutzwirkung und Ernährungsfunktion der Milch erlaubt.

Allgemein ist es noch bevorzugt, wenn die Milch bezüglich ihrer Temperatur überwacht wird.

Auf diese Weise ist es möglich, die Verweildauer in den einzelnen Wärmequellen im Rahmen einer Rückkopplung zu regeln, so daß nicht zwingend mit fest voreingestellten Zeiten gearbeitet werden muß. Dies hat z.B. dann Vorteile, wenn Milch unterschiedlicher Menge und unterschiedlicher Konsistenz nacheinander gemäß dem neuen Verfahren behandelt werden soll. Das Verfahren sowie die Vorrichtung adaptieren sich auf diese Weise sozusagen automatisch an die jeweils zu behandelnde Milchmenge.

Bei der neuen Vorrichtung ist es noch bevorzugt, wenn sie eine horizontal und vertikal verfahrbare Aufnahme für den Behälter umfaßt, die einen rotierenden Antrieb für den Behälter aufweist, wobei vorzugsweise an der Aufnahme eine Rasthalterung für den Behälter, weiter vorzugsweise für einen Kolbenhals eines Glaskolbens vorgesehen ist. Der Temperaturfühler ist dabei

nicht mitrotierend, vorzugsweise federnd an der Aufnahme befestigt.

Durch die Rasthalterung ist ein schnelles Montieren und Demonstrieren des Glaskolbens in der Vorrichtung möglich. Infolge des nicht mitrotierend angeordneten Temperaturfühlers wird die Temperatur der Milch nicht nur an einer Stelle im Behälter, sondern über dem gesamten Umfang des Behälters gemessen, was zu einer Temperaturmittelung führt. Wegen der federnden Anordnung des Temperaturfühlers an der Aufnahme ist vorteilhafterweise sichergestellt, daß es zu keinen Beschädigungen des Temperaturfühlers kommt, wenn dieser an der Behälterinnenwand anliegt und der rotierende Behälter nicht exakt rotationssymmetrisch ist.

Weitere Vorteile ergeben sich aus der Beschreibung und der beigefügten Zeichnung.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in den jeweils angegebenen Kombinationen, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

In den Figuren sind Ausführungsbeispiele der erfindungsgemäßen Vorrichtung gezeigt. Es zeigen:

Fig. 1 ein erstes Ausführungsbeispiel der neuen Vorrichtung in stark schematischer Seitenansicht;

Fig. 2 ein zweites Ausführungsbeispiel der neuen Vorrichtung in Seitenansicht;

Fig. 3 eine vergrößerte Seitenansicht einer Aufnahme für einen Glaskolben; und

Fig. 4 eine schematische Seitenansicht eines bei den Vorrichtungen der Fig. 1 und 2 verwendbaren Luftbades.

Beispiel 1: Kurzzeithitzeinaktivierung von Muttermilch

Nativmilch von stillenden, CMV-seronegativen Müttern wird abgepumpt und in 20 ml-Proben aliquotiert. Zu dieser Probe wird eine definierte Virusmenge vom Virusstamm CMV AD 169 zugesetzt, um Milchproben mit definierter Viruslast herzustellen.

Zu diesem Zweck wurden zwei virushaltige Lösungen erzeugt, die von einem Kulturüberstand nach Zentrifugation 1000 x g ausgehen:

- a) 5 ml des Kulturüberstandes werden direkt bei -70°C kryokonserviert.
- b) Der Kulturüberstand wird in 1,5 ml-Hütchen gegeben und nach einer Viruspelletierung (30 min bei 25000 x g) 1,4 ml Überstand verworfen. Das Pellet wird jeweils in 100 μl Überstand resuspendiert, gepoolt und in 100 μl Proben ebenfalls bei -70°C kryokonserviert.

Für beide Lösungen betrug die $\text{TCID}_{50}/100 \mu\text{l}$ (Tissue Culture Infective Dose 50 %), also die Verdünnungsstufe, bei der noch 50 % der angeimpften Mikrokulturen (mindestens acht Replika) einen positiven Virungsnachweis ergeben, jeweils $10^{-5.876}$.

Darüber hinaus wurde die Muttermilch einer CMV-seropositiven stillenden Mutter getestet.

Die so erzeugten Proben werden zum einen in einer in der einzigen Figur gezeigten Vorrichtung 10 einer Kurzzeithitzebehandlung unterzogen.

Zu diesem Zweck umfaßt die Vorrichtung 10 zwei Wasserbäder 12 und 13, über denen sich auf zwei Pfosten 14, 15 abgestützt ein Portalbalken 16 erstreckt. An dem Portalbalken 16 ist verschiebbar ein Wagen 17 gelagert, der über einen Motor 18 in Richtung eines Doppelpfeiles 19 verfahrbar ist.

An dem Wagen 17 ist eine in Richtung eines Doppelpfeiles 20 höhenverstellbare Stange 21 vorgesehen, die in ihrer Hubbewegung über einen Motor 22 gesteuert wird, der ebenfalls an dem Wagen 17 gelagert ist.

An ihrem unteren Ende trägt die Stange 21 einen Drehhalter 23, in den ein Glaskolben 24 eingespannt ist. An ihrem oberen Ende weist die Stange 21 einen Motor 25 auf, über den der Glaskolben um seine Hochachse 26 in Rotation versetzt werden kann, was durch einen Pfeil 27 angedeutet ist.

An der Stange 21 ist ferner noch ein Temperaturfühler 28 befestigt, der in den Glaskolben 24 hineinragt und ggf. federnd an dessen Innenwand 29 anliegt.

In dem Glaskolben 24 befindet sich eine wie oben vorbereitete Probe zu behandelnder Muttermilch 32, die ein Volumen von ca.

20 ml aufweist, wobei bei 33 das Volumen im Stillstand des Glaskolbens 24 angedeutet ist.

Wenn der Glaskolben 24 durch den Motor 25 in Rotation versetzt wird, bildet die Muttermilch an der Innenwand 29 des Glaskolbens 24 einen bei 34 angedeuteten Milchfilm aus, der etwa die Hälfte der Innenwand 29 bedeckt. Diese Ausbildung des Milchfilmes wird dadurch erreicht, daß der Glaskolben 24 ca. das zehnfache Volumen wie die Muttermilch 32 aufweist, im vorgegebenen Fall ein Volumen von 250 ml (Glasrundhalskolben mit Schliff), der mit einer Drehzahl von ca. 300 U/min rotiert.

Über die Motoren 18 und 22 kann der Glaskolben 24 jetzt in eines der beiden Wasserbäder 12, 13 eingetaucht werden, wobei die Eintauchtiefe so gewählt wird, daß der Glaskolben 24 bis zu seinem Hals 35 in das Wasser des jeweiligen Wasserbades 12 oder 13 eingetaucht wird.

Die Ablaufsteuerung erfolgt über eine Steuerschaltung 36, mit der sowohl die Motoren 18, 22 und 25 als auch der Temperaturfühler 28 verbunden sind, der im Experimentierstadium die jeweilige Temperatur der Muttermilch anzeigt.

Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß beim Einsatz der neuen Vorrichtung in einer Klinik auf einen Temperaturfühler verzichtet werden kann, da eine Vielzahl von Experimenten erwiesen hat, daß bei vorgegebenen Temperaturen und Verweildauern der Temperaturverlauf in der Muttermilch 32 reproduzierbar ist. Der Verzicht auf den Temperaturfühler 28 hat darüber hinaus den Vorteil, daß keine besonderen Maßnahmen zur Sterilisierung des Temperaturfühlers verwendet werden müssen, um eine

Kreuzkontamination zwischen nacheinander behandelten Milchproben zu verhindern. Der Glaskolben 24 kann darüber hinaus auf einfache Weise sterilisiert werden, so daß insgesamt die Gefahr der Kreuzkontamination vermieden wird.

Das neue Verfahren läuft nun derart ab, daß zunächst in einen frischen Glaskolben 24 die gewünschte Menge von Muttermilch, in dem gewählten Beispiel also 20 ml eingegeben wird. Der Glaskolben 24 wird dann in den Drehhalter 23 eingespannt und mittels des Motors 25 mit einer Drehzahl von ca. 300 U/min in Rotation versetzt, so daß sich der Milchfilm 34 ausbildet.

Dann wird durch Verfahren der Motoren 18 und 22 der Glaskolben 24 zum Zwecke des raschen Wärmeaustausches bis zu seinem Hals 35 in das Wasserbad 12 eingetaucht, das auf 85-90°C erhitzt ist.

Der Glaskolben 24 verbleibt für 20/25 Sekunden in dem Wasserbad 12 und wird dann automatisch wieder ausgehoben. Die Temperatur des Milchfilmes liegt dann bei 68/70°C.

Daraufhin wird der immer noch rotierende Glaskolben 24 für fünf Sekunden der Luft ausgesetzt, wobei durch den Wärmeaustausch mit der Umgebung der Milchfilm eine Zieltemperatur von ca. 72°C erreicht.

Danach wird der Glaskolben 24 dann in das Wasserbad 13 eingetaucht, das eine Temperatur von 2-4°C aufweist. Hier verbleibt der immer noch rotierende Glaskolben 24 für ca. 20 Sekunden, woraufhin die Muttermilch 32 wieder eine Temperatur von ca. 30°C eingenommen hat.

Der ganze Inaktivierungszyklus dauert also lediglich ca. eine Minute, so daß die neue Vorrichtung auch für Kliniken geeignet ist, wo viele individuelle Milchproben nacheinander und ohne Gefahr der Kreuzkontamination hitzeinaktiviert werden müssen. Da - wie bereits erwähnt - im Klinikalltag eventuell kein Temperaturfühler 28 erforderlich ist, bzw. der Temperaturfühler 28 nur zeitweise zur Überprüfung des Verfahrens verwendet wird, muß nach der Behandlung einer ersten Milchprobe lediglich der Glaskolben entnommen und durch einen neuen, mit einer neuen Milchprobe gefüllten Glaskolben ersetzt werden. Auf diese Weise können schnell nacheinander eine große Zahl von Milchproben inaktiviert werden.

Die so behandelten Milchproben werden dann in kleinen Gefäßen wie z.B. kleinen Milchfläschchen aufbewahrt, woraufhin die benutzten Glaskolben gereinigt und sterilisiert werden, so daß sie wieder einsetzbar sind.

Es sei noch erwähnt, daß bei einer anderen Milchmenge ein entsprechend größerer Glaskolben und/oder eine veränderte Drehzahl eingesetzt werden können, wobei sich die neuen Werte mit Hilfe des Temperaturfühlers jedoch leicht ermitteln lassen.

Die Vorrichtung 10 ist darüber hinaus nicht nur für den Einsatz in einer Klinik geeignet, sondern auch von Müttern zuhause einsetzbar. Darüber hinaus wird durch das Verfahren nicht nur die CMV-Infektiosität ausgeschlossen, auch andere infektiöse Mikroorganismen, wie z.B. *Staphylococcus aureus*, können inaktiviert werden.

Die Ergebnisse der beispielhaft durchgeführten Inaktivierungen werden unten in den Beispielen 4 und 5 wiedergegeben.

In Fig. 2 ist eine weitere Vorrichtung 40 gezeigt, die zur Behandlung von Milch geeignet ist.

Die Vorrichtung 40 weist ein Grundgestell 41 mit Stellfüßen 42 auf. Am Grundgestell 41 ist eine Vertikalschiene 43 angeordnet, an der ein Querträger 44 vertikal beweglich gelagert ist. Parallel zum Querträger 44 ist ein Wagen 45 horizontal verfahrbar. An dem Wagen 45 ist der Glaskolben 24 derart befestigt, daß er in Rotation versetzt werden kann, wie es bereits im Zusammenhang mit Fig. 1 beschrieben wurde.

In das Grundgestell 11 sind die schon aus Fig. 1 bekannten Wasserbäder 12 und 13 integriert. Mit Hilfe des horizontal verfahrbaren Wagens 45 sowie des vertikal verfahrbaren Querträgers 44 kann der Glaskolben 24 nacheinander zuerst in das Wasserbad 12 und dann in das Wasserbad 13 eingetaucht werden. Zumindest im abgesenkten Zustand wird der Glaskolben 24 rotiert, so daß die Milch einen dünnen Film an der Innenwand des Glaskolbens 24 bildet, wodurch ein optimaler Temperaturübergang von den Wasserbädern 12, 13 zur Milch gewährleistet ist.

Im Grundgestell 41 ist außerdem eine Temperaturanzeige 46 integriert, auf der die mit dem Temperaturfühler 28 gemessene Temperatur angezeigt wird. Ferner ist in das Grundgestell 41 noch eine Bedieneinrichtung 47 integriert.

Der Glaskolben 24 ist an dem Wagen 45 mittels einer Aufnahme 48 befestigt, die in Fig. 3 im Ausschnitt gezeigt ist.

Die Aufnahme 48 erfaßt den Glaskolben 24, an dessen Halsbereich ein umlaufender Wulst 51 vorgesehen ist. Der Glaskolben 24 wird durch gelenkig gelagerte Klammern 52 gehalten, die den Wulst 51 übergreifen. Die Klammern 26 sind vertikal entgegen der Kraft einer Feder 53 bewegbar. Zur Befestigung des Glaskolbens 24 wird der Halsbereich mit dem Wulst 51 von unten gegen die Klammern 52 gefahren, die sich dadurch öffnen und den Wulst 51 aufnehmen und festspannen. In diesem Zustand wird die Aufnahme 48 längs des Pfeiles 27 in Rotation versetzt, wodurch sich auch der Glaskolben 24 dreht und der Milchfilm an der Innenwand des Glaskolbens ausgebildet wird.

Zum Herausnehmen des Glaskolbens 24 wird ein innerer Bereich 54, an dem die Klammern 52 gelenkig gelagert sind, entgegen der Kraft der Feder 53 nach oben gedrückt, indem mittels der Hand am Griffbereich 55 manipuliert wird. Durch die Bewegung des inneren Bereiches 54 nach oben öffnen sich die Klammern 52 und der Glaskolben 24 kann entnommen werden.

Statt der Wasserbäder 12, 13 kann als Wärmequelle auch ein Luftbad 56 verwendet werden, das in schematischer, geschnittener Seitenansicht in Fig. 4 dargestellt ist. Das Luftbad 56 umfaßt eine Kammer 57, an die eine Luftquelle 58 angeschlossen ist, die einen Luftstrahl 59 in das Innere der Kammer 57 leitet.

In der Kammer 57 ist eine obere Öffnung 61 vorgesehen, durch die hindurch der Glaskolben 24 in die Kammer 57 und damit in den Luftstrahl 59 eingetaucht werden kann.

Die Luftquelle 58 umfaßt einen Lüfter 62, der zusammen mit einem Motor 63 ein Gebläse bildet, daß den Luftstrom 59 über ein Temperaturglied 64 leitet, das über Anschlüsse 65 mit Strom versorgt wird.

Das Temperaturglied 64 ist entweder ein Heizwiderstand oder ein Peltierelement, so daß das Luftbad 56 das Wasserbad 12 und/oder das Wasserbad 13 ersetzen kann.

Beispiel 2: Holder-Pasteurisierung

Zum Vergleich wurden Proben, wie sie auch im Beispiel 1 verwendet wurden, einer Holder-Pasteurisierung unterzogen, also jeweils für 30 Minuten auf 62,5°C erhitzt.

Die in den Beispielen 4 und 5 wiedergegebenen Ergebnisse zeigen, daß auch durch diese Holder-Pasteurisierung jegliche Virusinfektion eliminiert wird, die Holder-Pasteurisierung führt jedoch zu einer deutlichen Reduktion des Laktoferrins, wobei verglichen mit der Kurzzeithitzeinaktivierung aus Beispiel 1 die Lipaseaktivität, der eine Schlüsselrolle bei der Fettresorption im Frühgeborenenintestinum zugeschrieben wird, ca. um den Faktor 3 geringer ist.

Beispiel 3: Kryoinaktivierung

Als weiterer Vergleich wurde mit Proben wie in den Beispielen 1 und 2 eine Kryoinaktivierung durchgeführt, die Proben wurden für 18 h/3d/10d bei -20°C gelagert.

Die von den Erfindern der vorliegenden Anmeldung gemessene Rate der verbleibenden Infektiosität war auch bei zehntägiger Lagerung bei -20°C immer noch 20 %, was deutlich höher ist als in der Literatur beschrieben. Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung führen dies darauf zurück, daß es den Meßmethoden bei den in der früheren Literatur beschriebenen Verfahren noch an der heute erreichbaren Empfindlichkeit gefehlt hat.

Beispiel 4: Überprüfung der Inaktivierung

Zum Nachweis der CMV-Infektiosität, der CMV-DNA und der CMV-RNA wird die Milch nach der Inaktivierung fraktioniert und für den Nachweis die zellfreie und fettarme Molkefraktion verwendet. Hamprecht et al., Detection of cytomegalovirus DNA in human milk cells and cell free milk whey by nested PCR, Journal of Virological Methods, 1998, Band 70, Seiten 167-176, beschreiben den Vorteil der Verwendung der Molkefraktion gegenüber der behandelten Nativmilch dahingehend, daß die Zytotoxizität der Nativmilch in Zellkultur die Meßergebnisse verfälscht.

Aus diesem Grund wurde für die Überprüfung der Inaktivierung die Molkepräparation nach Hamprecht et al., 1998, wie folgt verwendet:

1-2 ml der Muttermilch wird bei 400 x g für 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert, die cremige Deckschicht wird verworfen und der trübe Überstand wird erneut bei 400 x g für 10 Minuten zentrifugiert. Danach werden Zelltrümmer des Überstandes durch Zentrifugation bei 3200 x g für 10 Minuten gesammelt und der sich ergebende Überstand durch einen Filter mit 0,22 µm

Porengröße (Sartorius) gefiltert. Die gefilterte Molke wird für in vitro Zellkulturassays verwendet.

Als Zellen werden humane Vorhautfibroblasten (HFF) eingesetzt mit einer Adhärenzzeit von 4-5 Stunden. Als Kulturträger dienen Mikrotiterplatten mit $2,5 \times 10^4$ HFF/Mikrokultur/100 μ l MEM-5 & FCS als Medium. Je Probe wurden acht Replika eingesetzt.

Je 100 μ l der individuellen Molkepräparation wurden zur Probeninokulation verwendet, die Adsorptionszeit betrug 2 h.

Vier Mikrokulturen wurden zum Nachweis von CMV-IEA (Immediate Early Gene Antigen; Phosphoprotein pp72) eingesetzt. Dieses Virusantigen wird zum Nachweis der Virusinfektiosität verwendet, es ist bereits 2-4 Stunden nach Virusinfekt in Fibroblasten Zellkernen nachweisbar.

Vier weitere Mikrokulturen dienten zum Nachweis von später CMV-RNA pp67 mRNA mittels einer Nucleic Acid Sequence-based Amplification, kurz NASBA, wie beschrieben von Compton, Nature, 350: 91-92, 1991. Durch dieses Verfahren ist es möglich, RNA in Gegenwart von DNA zu amplifizieren.

Nach einer Kurzzeit-Kultur (18 Stunden) lassen sich singuläre, diffus verteilte infizierte Zellkerne in der Mikrokultur nachweisen, sofern eine Infektion vorhanden ist.

Bei einer Langzeitkultur (5 d) bilden infizierte Zellkerne Plaques aus, die sich aus jeweils einer infizierten Fibroblastenzelle entwickeln.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Versuche aus den Beispielen 1-3 jeweils unter Angabe des Titors der Viruslösung, der Art der Inaktivierung, der Dauer des Zellkulturrassays, der Anzahl der infizierten Zellen, der nachgewiesenen IE-DNA sowie der nachgewiesenen pp67 m-RNA, die im Gegensatz zur CMV-Infektion für eine CMV-Erkrankung steht.

TCID ₅₀ /100 µl	Probe	Inaktivierung	Assay	IEA+/Gesamt	IE-DNA	pp67 mRNA
10 ⁵	ZK-Kontrolle	-	15 h	76/76	J.	J.
	Molke spiked	-	15 h	22/103	J.	J.
	Molke spiked	10" 72°C	15 h	0/116	J.	J.
Spender CMV- seropositiv	Molke	-	5d	4/104	J.	J.
	Molke	10" 72°C	5d	0/120	J.	J.
	Molke	20" 72°C	5d	0/124	J.	J.
10 ⁴	ZK-Kontrolle	-	6d	-	+	+
	Molke spiked	-	6d	Konfl.Plaques	+	+
	Molke spiked	5" 72°C	6d	Ø/well	+	-
	Molke spiked	10" 72°C	6d	Ø/well	+	-
	Molke spiked	30' 62°C	6d	Ø/well	+	-
10 ³	ZK-Kontrolle	-	6d	-	+	+
	Molke spiked	-	6d	6 Plaques/well	+	+
	Molke spiked	5" 72°C	6d	Ø/well	+	-
	Molke spiked	10" 72°C	6d	Ø/well	+	-
10 ⁴	ZK-Kontrolle	-	5d	324/324	J.	J.
	Molke spiked	-	5d	24/77	J.	J.
	Molke spiked	3d-20°C	5d	45/333	J.	J.
	Molke spiked	10d-20°C	5d	73/361	J.	J.
10 ⁴	ZK-Kontrolle	-	18h	-	J.	J.
	Molke spiked	18h-20°C	18h	220/well	J.	J.

Tabelle 1: Ausgewählte Versuchsergebnisse zu den Beispielen 1-3

ZK-Kontrolle = Zellkultur- Kontrolle (ohne Probe)

Molke spiked = mit CMV AD 169 versetzte Molke

Sowohl bei der Holder-Pasteurisierung als auch bei der erfindungsgemäßen Kurzzeithitzeinaktivierung sind im Gegensatz zur Kryoinaktivierung weder Virusantigen (IEA) noch späte Virus-RNA (pp67 mRNA) mit der sehr empfindlichen NASBA-Methode nachweisbar. Virus-DNA wird jedoch nachgewiesen, deutet jedoch nicht

auf eine verbleibende Infektion sondern lediglich auf die Hitze-
stabilität der viralen DNA hin.

Dies bedeutet, daß durch die Kurzzeitinaktivierung die Infek-
tiosität effektiv eliminiert wird.

Beispiel 5: Biochemische Parameter

Zur Charakterisierung der in den Beispielen 1 bis 3 beschriebe-
nen Inaktivierungsverfahren wurden zusätzliche biochemische Pa-
rameter erfaßt, die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabel-
le 2 angegeben.

	Kontrolle	Kurzzeit		Kryo			
	Molke + CMV AD 169 unbehandelt	5° 72°C	10° 72°C	18h-20°C	3d-20°C	10d-20°C	30° 62°C
<u>CMV-IEA</u> Kerne (18h) Plaques (6d)	157/well konfluent	Ø/well Ø/well	Ø/well Ø/well	220/well konfluent	53/well 35 Plaques/ well	32/well 29 Plaques/ well	Ø/well Ø/well
<u>CMV-IE-DNA</u> nPCR (18h/6d)	+	+	+	+	+	+	+
<u>CMV pp67 mRNA</u> NASBA (18h/6d)	+	-	-	?	+	+	-
<u>Gesamt-Eiweiß</u> g/dl	1,07	1,07	1,07	1,06	1,07	1,05	1,07
<u>Albumin</u> g/dl	0,27	0,37	0,37	0,27	0,28	0,27	0,37
<u>Alkalische Phosphatase</u> U/l	28	Ø	Ø	30	32	30	Ø
<u>LDH</u> U/l	78	38	46	254	322	316	188
<u>Amylase</u> U/l	1242	1173	1215	1290	1281	1209	1122
<u>Lipase</u> U/l	2685	53	56	2583	2763	2697	18
<u>Vitamin B12</u> ng/dl	42	42	43	43	-	44	44
<u>Folsäure</u> ng/dl	550	697	735	875	-	-	1045
<u>sIgA</u> mg/l	1700	1200	1200	1700	1700	1700	1200

Tabelle 2: Biochemische Parameter von ausgewählten Ergebnissen der Beispiele 1-3

Inokulation: 10^4 TCID₅₀/100 µl AD 169 in Nativmilch
 Assay: 18 h (diffuse CMV-IEA-Kernfärbung);
 6d (Plaquesbildung)

Das Kurzzeithitzeinaktivierungsverfahren zeigt keine Reduktion des Gesamteiweisses und des Albumins in der Molke an. Temperatursensitiv ist dagegen die Aktivität der Alkalischen Phosphatase und der Lipase. Die Lipaseaktivität, der eine Schlüsselrolle bei der Fettresorption im Frühgeborenenintestinum zugeschrieben wird, ist jedoch bei dem neuen Verfahren ca. um den Faktor 3 größer als nach der Holder-Pasteurisierung. Der Lipaseaktivität wird ferner eine wichtige antivirale Schutzwirkung zugeschrieben, so daß das neue Verfahren deutliche Vorteile gegenüber der Holder-Pasteurisierung aufweist.

Die Konzentration der Vitamine B12 und Folsäure wird durch das neue Verfahren nicht reduziert. Ferner zeigt sich, daß sIgA weitgehend hitzestabil ist, jedoch durch beide Hitzeinaktivierungsschritte geringfügig reduziert wird. Die Kryoinaktivierung beeinflußt den sIgA-Spiegel dagegen nicht.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung von Milch, insbesondere von Muttermilch (32), bei dem die Milch in einem Behälter kurzzeitig erhitzt wird,

dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter zumindest während des Erhitzens derart in Bewegung gesetzt wird, daß sich an seiner Innenwand (29) ein Milchfilm (32) ausbildet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Milch für höchstens ca. 20 Sekunden auf oberhalb von mindestens ca. 65°C erhitzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter zumindest während des Erhitzens in Rotation versetzt wird mit einer Drehzahl oberhalb von ca. 150 U/min, vorzugsweise oberhalb von ca. 250 U/min, weiter vorzugsweise von ca. 300 U/min.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter/die Milch zum Aufheizen für eine erste Zeitspanne einer auf eine erste Temperatur eingestellten ersten Wärmequelle, dann für eine zweite Zeitspanne einer auf einer zweiten Temperatur befindlichen zweiten Wärmequelle und schließlich zum Abkühlen für eine dritte Zeitspanne einer auf eine dritte Temperatur eingestellten dritten Wärmequelle ausgesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und/oder dritte Wärmequelle ein Wasserbad (12, 13) aufweisen, in das der bewegte Behälter eingetaucht wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Wärmequelle eine Heißluftquelle und/oder die dritte Wärmequelle eine Kaltluftquelle ist, in deren jeweiligen Luftstrahl (59) der bewegte Behälter eingetaucht wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der jeweilige Luftstrahl (59) in eine Kammer (57) mit einer Öffnung (61) zum Eintauchen des bewegten Behälters geleitet wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Wärmequelle die Umgebungsluft ist.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Temperatur größer als 80°C ist, vorzugsweise ca. 85-90°C beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Temperatur kleiner als 10°C ist, vorzugsweise ca. 2-4°C beträgt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Zeitspanne größer als 15 Sekunden ist, vorzugsweise ca. 20-25 Sekunden beträgt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Zeitspanne kleiner als 15 Sekunden ist, vorzugsweise ca. 5-10 Sekunden beträgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Zeitspanne größer als 10 Sekunden ist, vorzugsweise ca. 20 Sekunden beträgt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter ein Glaskolben (24), vorzugsweise ein Glasrundkolben ist.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter ein Volumen aufweist, das mindestens ca. zehnmal größer ist als das Volumen der Milch.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Milch bezüglich ihrer Temperatur überwacht wird.
17. Vorrichtung zur Behandlung von Milch, vorzugsweise von Muttermilch (32), in der die Milch in einem Behälter kurzzeitig erhitzt wird,

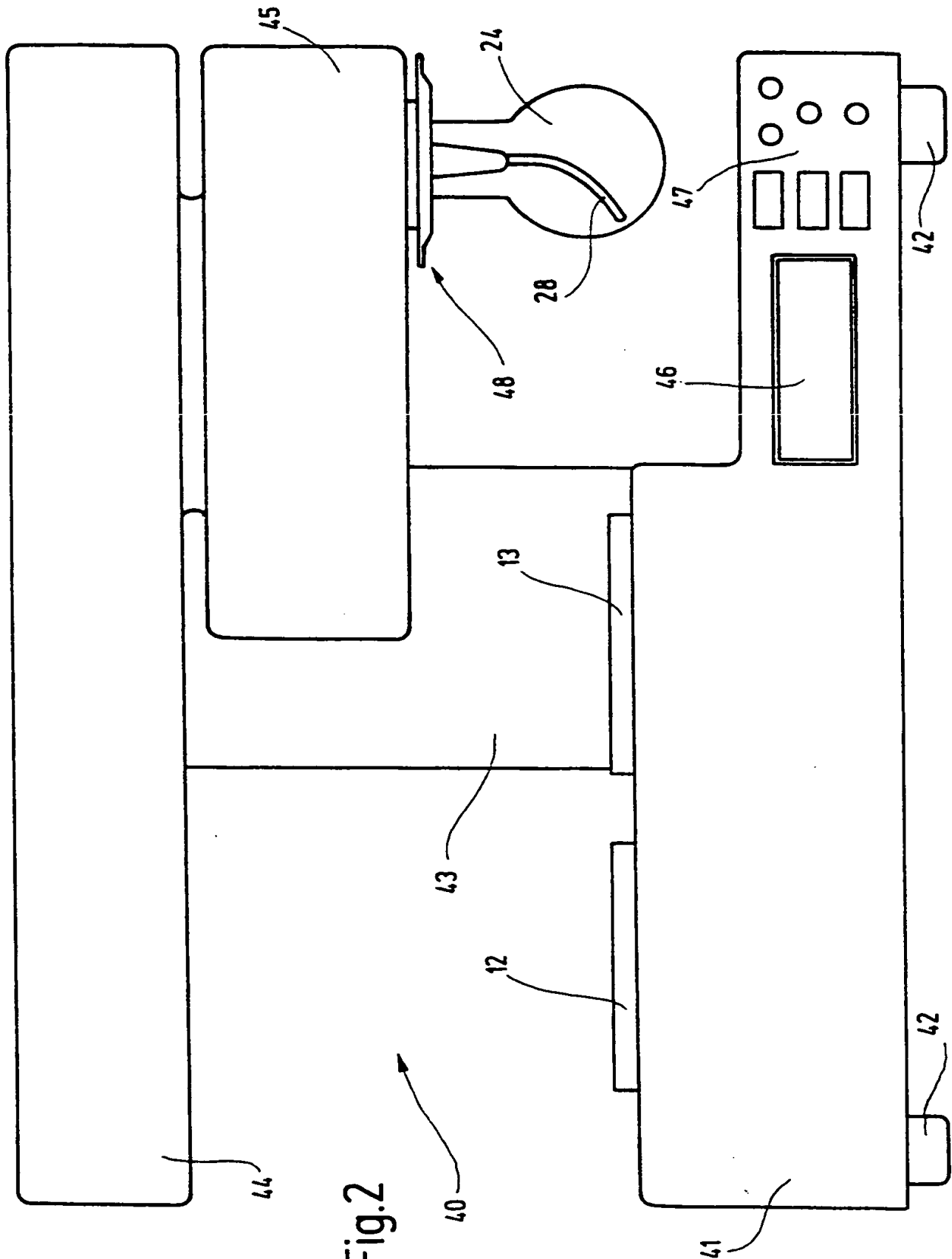
gekennzeichnet durch zumindest eine Wärmequelle zum Aufheizen der Milch und eine Vorrichtung, um den Behälter in Bewegung zu versetzen und den sich bewegenden, vorzugsweise rotierenden Behälter der Wärmequelle für eine bestimmte Zeitspanne auszusetzen.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, gekennzeichnet durch eine weitere Wärmequelle zum Abkühlen der Milch.
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der beiden Wärmequellen ein Wasserbad (12, 13) ist, in das der sich bewegende, vorzugsweise rotierende Behälter durch die Vorrichtung wahlweise eintauchbar ist.
20. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der beiden Wärmequellen ein Luftbad (56) ist, in dessen Luftstrahl (59) der sich bewegende, vorzugsweise rotierende Behälter durch die Vorrichtung wahlweise eintauchbar ist.
21. Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Luftbad (56) eine Kammer (57) umfaßt, in die der Luftstrahl (59) eingeleitet wird, und die eine Öffnung (61) zum Eintauchen des Behälters aufweist.
22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 19 bis 21, gekennzeichnet durch einen in die Milch ragenden Temperaturfühler (28).
23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 19 bis 22, gekennzeichnet durch eine horizontal und vertikal verfahrbare Aufnahme (23, 48) für den Behälter, die einen rotierenden Antrieb (25) für den Behälter aufweist.
24. Vorrichtung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme (48) eine Rasthalterung (52, 53, 54) für den

Behälter, vorzugsweise für einen Kolbenhals eines Glaskolbens (42) aufweist.

25. Vorrichtung nach Anspruch 22 und 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Temperaturfühler (28) nicht mitrotierend in der Aufnahme (48) befestigt ist.
26. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Temperaturfühler (28) federnd an der Aufnahme (48) befestigt ist.

Fig. 1



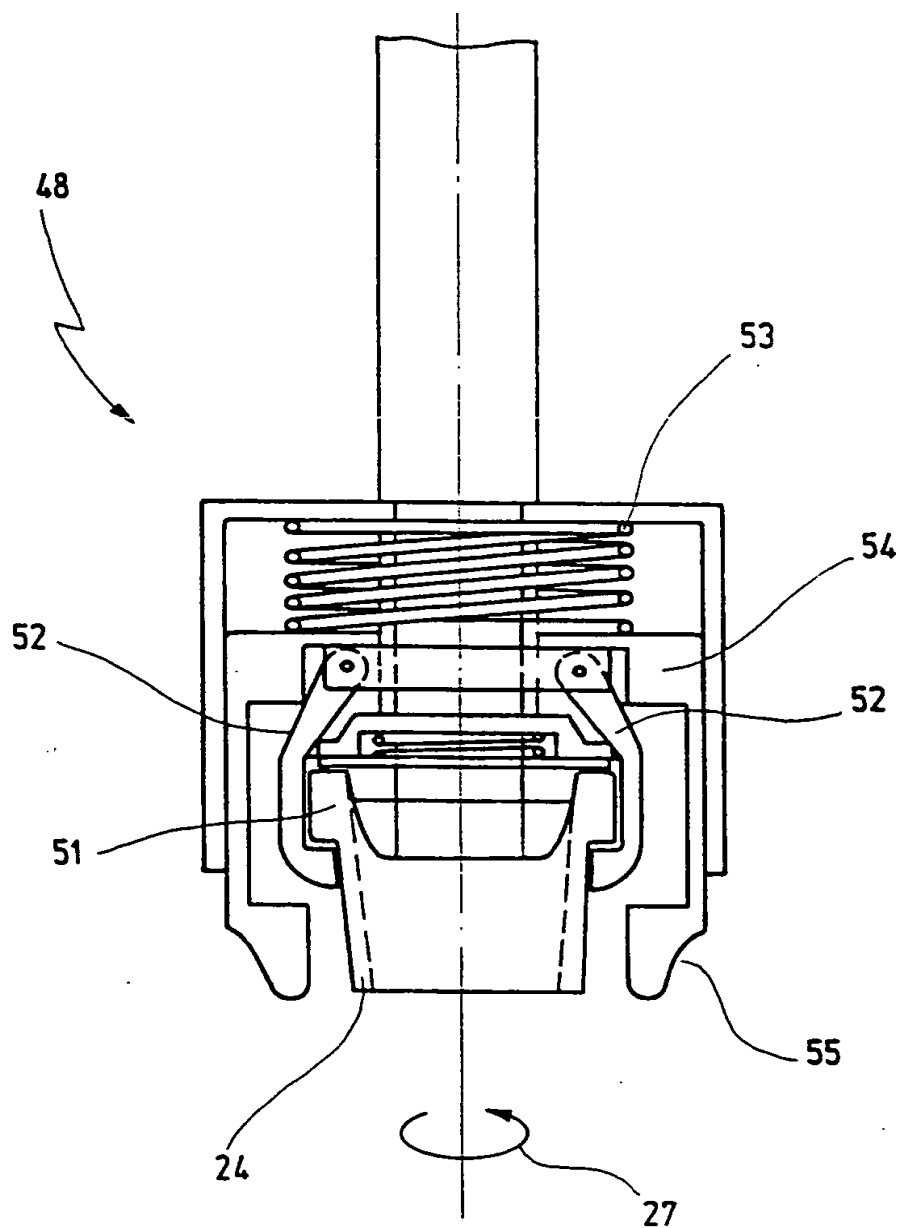


Fig.3

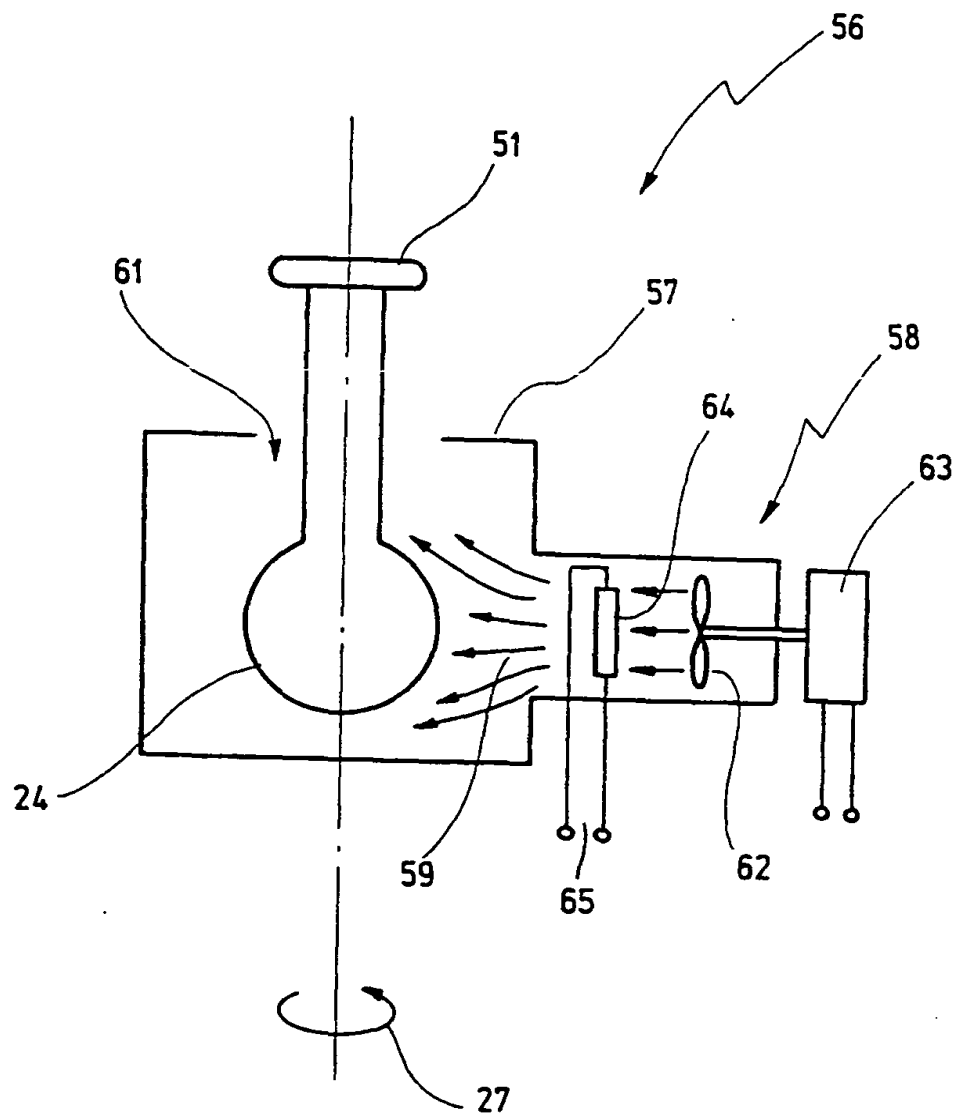


Fig.4